

## PERBANDINGAN INDEKS KOIL TALI PUSAT PADA KEHAMILAN PREEKLAMPSIA BERAT DAN NORMOTENSI

Prika Maulina Agaristi<sup>1</sup>, Besari Adi Pramono<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

<sup>2</sup>Staf Pengajar Obsgin, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

JL. Prof. H. Soedarto, SH, Tembalang-Semarang 50275, Telp.02476928010

### ABSTRAK

**Latar Belakang :** Preeklampsia termasuk dalam tiga besar penyebab kematian ibu, menurut WHO juga Direktorat Kesehatan Ibu Indonesia dan Dinkes Kota Semarang. Pada preeklampsia terjadi plasentasi abnormal, yaitu tidak terjadinya invasi sel-sel trofoblas pada lapisan otot arteri spiralis dan jaringan matriks sekitarnya. Akibatnya, arteri spiralis relatif mengalami vasokonstriksi, sehingga aliran darah uteroplasenta menurun. Insufisiensi aliran darah uteroplasenta akan mengakibatkan peningkatan resistensi vaskular. Terdapat hubungan yang signifikan antara laju aliran vena umbilikal dengan indeks koil tali pusat. Indeks koil tali pusat dapat dijadikan sebagai salah satu indikator luaran perinatal buruk (berkaitan dengan preeklampsia, usia ekstrim, GDM, dan lain-lain).

**Tujuan :** Mengetahui adanya perbedaan indeks koil tali pusat pada preeklampsia berat dengan normotensi.

**Metode :** Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan belah lintang. Data yang digunakan adalah data primer dari pengamatan makroskopis pada tali pusat berupa pengukuran panjang tali pusat dan penghitungan jumlah koil pada tali pusat. Sampel terdiri dari 30 subjek, 14 preeklampsia berat (kelompok kasus) dan 16 kehamilan kontrol (kelompok kontrol) di beberapa rumah sakit dan puskesmas di Semarang. Analisis menggunakan uji Mann Whitney.

**Hasil :** Pada uji Mann-Whitney didapatkan perbedaan indeks koil tali pusat yang bermakna antara preeklampsia berat dan kehamilan normotensi ( $p=0,009$ ). Indeks koil tali pusat pada preeklampsia berat ( $0,3709 \pm 0,21637$  koil/cm) lebih rendah dibandingkan pada kehamilan normotensi ( $0,4034 \pm 0,04118$  koil/cm).

**Kesimpulan :** Terdapat perbedaan indeks koil tali pusat pada preeklampsia berat dan kehamilan normotensi.

**Kata kunci :** preeklampsia berat, indeks koil tali pusat.

### ABSTRACT

#### COMPARISON OF UMBILICAL CORD COILING INDEX BETWEEN SEVERE PREECLAMPSIA AND NORMOTENSIVE

**Background :** Preeclampsia is one of the major three causes of maternal death in the world including Indonesia according to WHO and Health Ministry of Indonesia. In subject with preeclampsia, there is an abnormal placentation. The trophoblast cells fail to invade the muscle layer of spiralis arteries and surrounding tissue. Thus, the spiralis arteries relatively constrict lead to a decrease in uteroplacental circulation. The vascular resistance will increase due to a decrease in uteroplacental circulation. There is a significant correlation between umbilical vein flow rate and umbilical cord coiling index. Umbilical cord coiling index can be used as an indicator of poor perinatal outcomes (associated with preeclampsia, the extreme age, GDM, and others).

**Aim** : To determine the difference of umbilical cord coiling index between subject with severe preeclampsia and normotensive

**Methods** : An analytical observational study with cross sectional design. The primary data was taken from macroscopic observation of the length and the number of coils from umbilical cord. The samples consisted of 30 subjects; 14 subjects with severe preeclampsia as case group and 16 subjects with normotensive pregnancy served as control group in a couple of health facilities in Semarang. Analysis data used Mann-Whitney test.

**Results** : The analysis showed a difference of umbilical cord coiling index between subject with severe preeclampsia and subject with normotensive pregnancy ( $p=0,009$ ). Umbilical cord coiling index of subject with severe preeclampsia ( $0,3709 \pm 0,21637$  coil/cm) was lower than umbilical cord coiling index of subject with normotensive pregnancy ( $0,4034 \pm 0,04118$  coil/cm).

**Conclusion** : There was a difference of umbilical cord coiling index between subject with severe preeclampsia and subject with normotensive pregnancy

**Keyword** : Severe preeclampsia, umbilical cord coiling index

## PENDAHULUAN

World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa dalam kurun waktu tahun 2003 sampai 2009 penyebab kematian ibu di dunia terbanyak adalah akibat komplikasi selama kehamilan dan persalinan, 27% disebabkan oleh perdarahan, preeklampsia-eklampsia 14%, dan infeksi 11%. Ketiga kejadian ini bertanggung jawab atas lebih dari setengah angka kematian ibu di seluruh dunia.<sup>1</sup> Termasuk di Indonesia, menurut Direktorat Kesehatan Ibu, hipertensi merupakan penyebab kedua terbanyak kematian ibu Indonesia pada tahun 2013 (sebanyak 27%) setelah perdarahan (sebanyak 30%).<sup>2</sup> Pada tahun 2014 di Semarang, kematian ibu tertinggi adalah karena eklampsia (48,48%), Penyebab lainnya adalah karena perdarahan (24,24%), disebabkan karena penyakit sebesar 18,18%, infeksi sebesar 3,03% dan lain-lain sebesar 6,06%.<sup>3</sup>

Meskipun angka prevalensi dan morbiditas preeklampsia cukup tinggi, sampai saat ini belum didapat teori komprehensif ataupun faktor yang bertanggung jawab atas patofisiologi preeklampsia, sehingga preeklampsia masih disebut sebagai “*the disease of theories*”. Diagnosis preeklampsia ditegakkan berdasarkan adanya hipertensi dan proteinuria pada usia kehamilan di atas 20 minggu.<sup>4</sup> Mekanisme utama yang mendasari preeklampsia adalah tidak adekuatnya plasentasi yang menyebabkan iskemia plasenta. Lemahnya invasi sitotrofoblas ke arteri spiralis maternal dan disfungsi sel endotel merupakan dua kunci utama dalam patogenesis preeklampsia.<sup>5</sup> Invasi sitotrofoblas pada arteri spiralis yang abnormal mengakibatkan gagalnya *remodeling* pembuluh darah sehingga pembuluh darah menjadi lebih sempit dan memiliki resistensi tinggi. Meningkatnya resistensi pada arteri uterine

menyebabkan sensitivitas pembuluh darah pada vasokonstriktor ikut meningkat, sehingga terjadi iskemia plasenta kronis dan stres oksidatif. Stres oksidatif menyebabkan pelepasan substansi ke dalam sirkulasi maternal. Hal ini bertanggung jawab pada terjadinya disfungsi endotel yang menyebabkan tanda klinis preeklampsia.<sup>4,6,7</sup>

Tali pusat menghubungkan plasenta dengan janin. Penampang lintang dari tali pusat memperlihatkan arteri dan vena yang dikelilingi oleh *wharton's jelly*.<sup>8</sup> Tali pusat sangat penting bagi perkembangan, kesejahteraan, dan kelangsungan hidup janin. Tali pusat juga sangat rentan terhadap belitan, tekanan, tarikan, puntiran, dan gangguan lainnya terhadap aliran darah yang dapat mempengaruhi luaran perinatal. Tali pusat dilindungi oleh *wharton's jelly*, air ketuban, pola heliks, dan pembuluh darah yang melingkar.<sup>9,10</sup> Koil pembuluh darah pada tali pusat telah diutarakan sejak abad ke-16.<sup>11</sup> Meskipun asal usul koil tali pusat belum diketahui, terdapat beberapa hipotesis yang dapat menjelaskan asal mula terbentuknya koil tali pusat, termasuk gerakan janin, puntiran aktif atau pasif dari embrio, perbedaan tingkat pertumbuhan pembuluh darah umbilikal, gaya hemodinamik janin, dan susunan serat otot pada dinding arteri umbilikalis.<sup>10</sup>

Indeks koil tali pusat didefinisikan sebagai jumlah koil dibagi dengan panjang total tali pusat dalam sentimeter. Koil adalah sebuah kumparan spiral 360° pembuluh darah umbilikus yang dikelilingi *wharton's jelly*. Terdapat faktor risiko maternal pada koil pembuluh darah abnormal, seperti umur ekstrim, obesitas, diabetes melitus gestasional, dan preeklampsia. Penjelasan mengenai hubungan antara karakteristik ibu dengan abnormalitas tali pusat masih belum jelas, namun terdapat satu faktor yang ditemukan pada semua kondisi ibu yaitu menurunnya suplai darah plasenta.<sup>11</sup>

Pada preeklampsia terjadi plasentasi abnormal, yaitu tidak terjadinya invasi sel-sel trofoblas pada lapisan otot arteri spiralis dan jaringan matriks sekitarnya. Akibatnya, arteri spiralis relatif mengalami vasokonstriksi, sehingga aliran darah uteroplasenta menurun.<sup>6</sup> Insufisiensi aliran darah uteroplasenta akan mengakibatkan peningkatan resistensi vaskular.<sup>12</sup> Peningkatan resistensi vaskular akan berkorelasi dengan penurunan laju aliran darah.<sup>13</sup>

Terdapat hubungan yang signifikan antara laju aliran vena umbilikalis dengan indeks koil tali pusat. Adanya koil arteri yang mengelilingi vena sepanjang tali pusat membuat variasi pada aliran darah vena umbilikalis.<sup>11</sup> Anatomi tali pusat disesuaikan sedemikian rupa agar laju aliran darah teroptimalisasi, dengan koil yang terdapat pada tali pusat. Pulsasi pada arteri umbilikalis mengakibatkan kenaikan dan penurunan tekanan vena umbilikalis.

Kemungkinan, terdapat indeks koil tali pusat yang optimal untuk laju aliran darah maksimal. Akan didapatkan laju aliran darah vena umbilikalis yang berkurang pada hiperkoil dan hipokoil.<sup>13</sup>

Chitra dan Gupta menyatakan bahwa preeklampsia memiliki hubungan signifikan dengan hipokoil.<sup>10,14</sup> Penelitian Ezimokhai juga menunjukkan hubungan yang signifikan antara nonkoil (bentuk ekstrem dari hipokoil) dengan preeklampsia.<sup>11</sup> Namun, sebaliknya Tohma dan Olaya menemukan bahwa hiperkoil berkaitan dengan preeklampsia.<sup>15,16</sup> Sedangkan, Feyi-Waboso menyatakan bahwa hiperkoil dan nonkoil berkaitan dengan preeklampsia.<sup>17</sup>

Pembuluh darah pada tali pusat seperti tabung yang rentan terhadap puntiran, tekanan, tegangan, dan lain-lain yang dapat mengganggu aliran darah. Risiko ini diminimalkan dengan bentuk heliks (melingkar) dari pembuluh darah itu sendiri. Koil tali pusat memiliki sifat elastis yang dapat menahan kekuatan eksternal yang mungkin dapat mengganggu aliran darah umbilikal. Koil tali pusat bertindak sebagai organ semi-erektile yang lebih tahan terhadap puntiran, regangan, dan tekanan daripada nonkoil.<sup>14</sup>

Masih terdapat perbedaan pendapat mengenai karakteristik indeks koil tali pusat pada preeklampsia serta belum adanya penelitian yang dilakukan di Indonesia pada umumnya maupun Semarang pada khususnya, menyebabkan penulis tertarik untuk mengamati perbedaan koil tali pusat pada preeklampsia berat dan normotensi.

## METODE

Penelitian ini termasuk dalam ruang lingkup ilmu kebidanan dan penyakit kandungan dengan desain analitik observasional - *cross sectional* dilakukan pada bulan April hingga Juni 2016 di RSUP Dr. Kariadi Semarang, RSIA Bunda Semarang, Puskesmas Halmahera dan Puskesmas Ngesrep Semarang. Penelitian ini telah mendapat izin *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Cara pemilihan subjek menggunakan *purposive sampling*, yaitu pemilihan subjek penelitian berdasarkan kriteria penelitian. Besar sampel dalam penelitian ini sebanyak adalah 16 subjek preeklampsia berat dan 16 subjek dengan kehamilan normotensi sebagai kontrol, berdasarkan kriteria inklusi: a) Janin tunggal hidup intrauterin, b) Adanya ketiga pembuluh darah dalam tali pusat, c) Bersedia diikutsertakan dalam penelitian, d) Tidak memiliki

penyulit penyakit lain (penyakit ginjal, penyakit hati, penyakit jantung, penyakit diabetes mellitus, anemia berat, terdapat tanda infeksi sistemik dari data klinis dan laboratorium, terdiagnosis disertai komplikasi medis yang lain), dan kriteria eksklusi: a) Sindrom HELLP, b) Eklampsia, c) Riwayat merokok, d) Kelainan kongenital janin, dan e) Tidak bersedia diikutsertakan dalam penelitian.

Variabel bebas adalah preeklampsia berat

Variabel terikat adalah indeks koil tali pusat

Setiap ibu hamil yang memenuhi kriteria penelitian diberi penjelasan mengenai penelitian yang akan di lakukan. Bagi pasien yang bersedia berpartisipasi pada penelitian diminta untuk menandatangani surat persetujuan yang telah disediakan. Kemudian pada seluruh pasien dilakukan: 1) Pendataan identitas subjek, 2) Penjepitan dan pemotongan tali pusat 5 cm dari sisi fetal segera setelah persalinan, 3) Pengukuran total panjang tali pusat dari sisi plasenta sampai ujung tali pusat yang telah dipotong (dalam sentimeter), segera setelah plasenta terpisah, 4) Penghitungan total koil pada tali pusat, 5) Penghitungan indeks koil tali pusat

$$\text{Indeks koil tali pusat} = \frac{\text{total koil}}{\text{total panjang tali pusat (cm)}}$$

Analisis data dilakukan dengan menggunakan program komputer. Analisis deskriptif untuk mendeskripsikan karakteristik subjek penelitian yaitu umur ibu, umur kehamilan, dan indeks koil tali pusat. Uji hipotesis diawali dengan uji kenormalan data dengan uji *Shapiro-Wilk*, didapatkan data berdistribusi tidak normal maka perbedaan nilai indeks koil tali pusat dianalisis dengan uji *Mann-whitney*.

## HASIL

### Karakteristik Subyek Penelitian

Data yang digunakan dalam penelitian ini didapatkan dari 30 pasien dari beberapa puskesmas dan rumah sakit tempat penelitian, terdiri dari 14 pasien preeklampsia berat dan 16 ibu kehamilan normotensi. Adapun karakteristik subyek penelitian dapat ditampilkan sebagai berikut :

**Tabel 1.** Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik subyek	Preeklampsia berat	Normotensi	p
Umur ibu(mean $\pm$ SD)	33,93 $\pm$ 7,109	27,94 $\pm$ 3,991	0,007 <sup>a</sup>
Usia kehamilan (median (min-max))	36,5 (27-40)	39,00 (37-40)	0,001 <sup>b</sup>
Paritas (%)			
-Primipara	3 (21,42)	8 (50)	0,105 <sup>c</sup>
-Multipara	11 (78,58)	8 (50)	

a: uji t independen

b: uji mann-whitney

c: uji chi square

Pada tabel 1 menguraikan karakteristik umur ibu, usia kehamilan, dan status paritas. Rata-rata umur kelompok preeklampsia berat lebih tua dibanding kelompok kehamilan normotensi. Secara statistik perbedaan tersebut bermakna ( $p=0,007$ ).

Karakteristik usia kehamilan pada kelompok preeklampsia berat didapatkan beberapa ibu dengan usia kehamilan preterm, sedangkan semua ibu pada kelompok kehamilan normotensi memiliki usia kehamilan aterm. Secara statistik maka didapatkan perbedaan yang bermakna pada umur kehamilan dengan nilai p sebesar 0,001.

Status paritas multipara lebih banyak pada kelompok preeklampsia berat sedangkan pada kelompok normotensi lebih banyak didapatkan status paritas primipara. Namun secara statistik perbedaan ini tidak bermakna.

### Indeks Koil Tali Pusat

Hasil pemeriksaan indeks koil tali pusat pada preeklampsia berat dan kehamilan normotensi ditampilkan pada tabel 6.

**Tabel 2.** Hasil pemeriksaan indeks koil tali pusat

	Preeklampsia berat	Normotensi	p
Indeks koil tali pusat (median (min-max))	0,2636 (0,21-0,84)	0,4050 (0,30-0,48)	0,009

Tabel 2 menunjukkan bahwa nilai indeks koil tali pusat pada preeklampsia berat lebih rendah daripada nilai indeks koil tali pusat pada kehamilan normotensi. Setelah perbedaan indeks koil tali pusat diuji dengan tes Mann-Whitney didapatkan hasil yang bermakna dengan nilai p sebesar 0,009. Sehingga dapat disimpulkan bahwa hipotesis penelitian diterima.



## PEMBAHASAN

Karakteristik subjek yang diamati pada penelitian ini antara lain umur ibu, usia kehamilan, dan status paritas. Namun, secara statistik, hanya umur ibu dan usia kehamilan yang memiliki perbedaan bermakna antara preeklampsia berat dan kehamilan normotensi. Didapatkan rata-rata umur ibu pada preeklampsia berat lebih tua dibandingkan umur ibu pada kehamilan normotensi. Sedangkan pada preeklampsia berat didapatkan usia kehamilan yang lebih muda dibandingkan dengan kehamilan normotensi. Hasil ini sesuai dengan penelitian Lamminpää yang mengatakan bahwa wanita dengan usia lanjut memiliki kemungkinan 1,5 kali lebih besar memiliki preeklampsia dibandingkan dengan wanita usia kurang dari 35 tahun. Selain itu, wanita dengan usia lanjut juga memiliki kecenderungan untuk melahirkan prematur dengan usia kehamilan 34-37 minggu dan melahirkan bayi SGA (Small for Gestational Age).<sup>18</sup>

Pada penelitian ini didapatkan perbedaan secara signifikan antara indeks koil tali pusat pada preeklampsia berat dibanding dengan kehamilan normotensi, dengan hasil uji analisis yang bermakna ( $p=0,009$ ). Indeks koil tali pusat pada preeklampsia berat lebih rendah dibandingkan dengan kehamilan normotensi. Hasil penelitian ini sesuai dengan hipotesis awal dan beberapa penelitian sebelumnya, yaitu penelitian Chitra dan Gupta.<sup>10,14</sup> Juga sejalan dengan penelitian Ezimokhai yang mendapatkan preeklampsia berhubungan dengan nonkoil.<sup>11</sup> Namun, pada penelitian Feyi-Waboso didapatkan bahwa preeklampsia berhubungan dengan hiperkoil dan nonkoil.<sup>17</sup> Sedangkan, pada penelitian Olaya dan Tohma didapatkan bahwa preeklampsia berhubungan dengan hiperkoil.<sup>15,16</sup>

Beberapa hipotesis yang berhubungan dengan terbentuknya koil adalah akibat adanya gerakan janin, torsi aktif atau pasif dari embrio, diferensiasi pertumbuhan pembuluh darah tali pusat, hemodinamik aliran darah janin, dan serat otot di dinding pembuluh darah arteri tali pusat.<sup>10</sup>

Pada preeklampsia terjadi plasentasi abnormal, yaitu tidak terjadinya invasi sel-sel trofoblas pada lapisan otot arteri spiralis dan jaringan matriks sekitarnya. Akibatnya, arteri spiralis relatif mengalami vasokonstriksi, sehingga aliran darah uteroplasenta menurun.<sup>6</sup> Insufisiensi aliran darah uteroplasenta akan mengakibatkan peningkatan resistensi vaskular.<sup>12</sup> Peningkatan resistensi vaskular akan berkorelasi dengan penurunan laju aliran darah.<sup>13</sup>

Terdapat hubungan yang signifikan antara laju aliran vena umbilikal dengan indeks koil tali pusat. Penurunan indeks aliran Doppler pada vena umbilikal berhubungan dengan penurunan jumlah koil.<sup>11</sup>

Anatomi tali pusat disesuaikan sedemikian rupa agar laju aliran darah teroptimalisasi, dengan koil yang terdapat pada tali pusat. Pulsasi pada arteri umbilikalisis mengakibatkan kenaikan dan penurunan tekanan vena umbilikalisis. Kemungkinan, terdapat indeks koil tali pusat yang optimal untuk laju aliran darah maksimal. Akan didapatkan laju aliran darah vena umbilikalisis yang berkurang pada hiperkoil dan hipokoil.<sup>13</sup>

Koil membuat struktur tali pusat yang kuat namun fleksibel dan memberikan pertahanan terhadap kekuatan-kekuatan eksternal yang dapat mengganggu aliran darah. Koil tali pusat bersama dengan *Wharton's jelly* memberikan pertahanan mekanis pada pembuluh darah tali pusat dari belitan, tekanan, tegangan, dan puntiran.<sup>14</sup>

Subjek dari kelompok preeklampsia berat memiliki indeks koil tali pusat yang lebih rendah daripada rata-rata kehamilan normotensi, namun terdapat tiga subjek dari kelompok preeklampsia berat yang memiliki indeks koil tali pusat lebih tinggi daripada rata-rata kehamilan normotensi.

Ketiga data outlier tersebut dapat disebabkan karena pada subjek PEB1 ibu memiliki umur ekstrim. Pada subjek PEB7 terdiagnosis dengan superimposed preeklampsia. Sedangkan pada subjek PEB9 terjadi obesitas.

Wanita dengan usia lanjut memiliki kemungkinan 1,5 kali lebih besar memiliki preeklampsia dibandingkan dengan wanita usia kurang dari 35 tahun. Risiko preeklampsia meningkat 30% per tahun pada umur lebih dari 35 tahun. Usia lanjut berhubungan dengan intoleransi glukosa akibat menurunnya sensitivitas insulin dan profil lipid abnormal dengan meningkatnya kadar trigliserida dan kolesterol.<sup>19</sup> Hal ini dapat meningkatkan kadar stres oksidatif.<sup>20</sup>

Obesitas sangat berkaitan dengan perubahan metabolisme dan fisiologis. Jaringan lemak bukan merupakan penyimpanan lemak yang inert melainkan jaringan hormonal yang aktif menghasilkan sitokin dan adipokin (material aktif yang dihasilkan di jaringan lemak, contohnya adalah leptin dan adiponektin). Seluruh material ini berkaitan dengan peningkatan inflamasi, resistensi insulin, sindrom resistensi insulin, dan stres oksidatif.<sup>20</sup>

Pada superimposed preeklampsia kemungkinan terdapat kerusakan yang lebih besar pada vaskularisasi plasenta. Sehingga akan terdapat stres oksidatif yang lebih banyak pada sirkulasi maternal.

Keterbatasan penelitian ini yaitu tidak tercapainya besar sampel minimal yaitu 16 sampel akibat keterbatasan waktu dan tenaga. Di samping itu, jarak pemotongan tali pusat



dari bayi pada persalinan spontan dan bedah sesar tidak seragam. Pada persalinan dengan bedah sesar tali pusat dipotong lebih jauh dari bayi sehingga tidak memungkinkan peneliti menghitung jumlah koil pada tali pusat yang tertinggal di bayi.

## SIMPULAN

Ada perbedaan yang bermakna antara indeks koil tali pusat pada preeklampsia berat dan kehamilan normotensi. Rata-rata indeks koil tali pusat pada preeklampsia berat adalah 0,3709. Sedangkan rata-rata indeks koil tali pusat pada kehamilan normotensi adalah 0,4034.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis. *Lancet Glob Heal*. 2014;2(6):323-333.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi Kesehatan Ibu. 2014:1-8.
3. Dinas kesehatan kota semarang. Profil Kesehatan Kota Semarang 2014. 2014.
4. Schlembach D. Pre-eclampsia--still a disease of theories. *Fukushima J Med Sci*. 2003;49:69-115.
5. Dekker G a, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(5):1359-1375.
6. Prawirohardjo S. *Ilmu Kebidanan*. 4th ed. Jakarta: PT. Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2014.
7. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM. Pre-eclampsia: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7(1):467-474.
8. Barnwal M, Sk R, Chhabra S, Nanda S. Histomorphometry of Umbilical Cord and its Vessels in Pre- Eclampsia as Compared to Normal Pregnancies. *NJOG*. 2012;7(1):28-31.
9. Patil NS. Umbilical Cord Coiling Index and Perinatal Outcome. *J Clin Diagnostic Res*. 2013;7(January 2008):1675-1677.
10. Chitra T, Sushanth YS, Raghavan S. Umbilical coiling index as a marker of perinatal outcome: an analytical study. *Obstet Gynecol Int*. 2012;2012:1-6.
11. Ezimokhai M, Rizk DE, Thomas L. Maternal risk factors for abnormal vascular coiling of the umbilical cord. *Am J Perinatol*. 2000;17(8):441-445.
12. Image I. Pre-eclampsia and Complexities of Measuring Uteroplacental Blood Flow Pre-eclampsia. *obgyn.net*. 2011;(10):1-8.
13. de Laat MWM, Franx A, van Alderen ED, Nikkels PGJ, Visser GH a. The umbilical coiling index, a review of the literature. *J Matern Neonatal Med*. 2005;17(2):93-100.
14. Gupta S, Faridi MMA, Krishnan J. Umbilical coiling index. *J Obstet Gynecol India*. 2006;56(4):315-319.

15. Tohma YA, Altay MM, Turgut D, et al. Second Trimester Umbilical Cord Coiling Index and Perinatal Outcomes. *Gynecol Obstet Reprod Med*. 2014;20(3):135-142.
16. Olaya M, Bernal JE. Umbilical cord abnormalities in fetal and neonatal pathology in Bogota. *Arch Perinat Med*. 2014;20(1):22-27.
17. Feyi-Waboso PA, Omo-Aghoja LO. Umbilical Cord Coiling Index in Women of South-Eastern Nigeria. *J Women's Heal Issues Care Res*. 2014;3(4):1-7.
18. Lamminpää R, Vehviläinen-Julkunen K, Gissler M, Heinonen S. Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997-2008. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;12:47.
19. Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, Nicolaides KH. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(6):634-643.
20. Roberts JM, Bodnar LM, Patrick TE, Powers RW. The role of obesity in diabetes. *Pregnancy Hypertens*. 2011;1(1):6-16.